

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE N° 102

**ÉTUDE COMPARATIVE
DES ANTIGÈNES AU FORMOL ET A L'ALCOOL
DANS LA PRATIQUE DU SÉRO-DIAGNOSTIC
DES BRUCELLOSES**

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

le 26 juillet 1951, pour obtenir le Grade

DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

SAUVEUR VERDAGUER

né à Perpignan (Pyrénées Orientales) le 4 avril 1926

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Diplômé d'Hygiène

» de Sérologie

» de Microbiologie

» d'Hématologie et cytologie cliniques

Examinateurs
de la
Thèse

MM. le Professeur CARRERE, Président
le Professeur JANBON
le Professeur agrégé PASSOUANT
le Professeur agrégé RENOUX

Assesseurs

MONTPELLIER
IMPRIMERIE COOPÉRATIVE L'ABEILLE
1951

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE N° 102

ÉTUDE COMPARATIVE
DES ANTIGÈNES AU FORMOL ET A L'ALCOOL
DANS LA PRATIQUE DU SÉRO-DIAGNOSTIC
DES BRUCELLOSES

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

le 26 juillet 1951, pour obtenir le Grade

DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

SAUVEUR VERDAGUER

né à Perpignan (Pyrénées Orientales) le 4 avril 1926

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Diplômé d'Hygiène

» de Sérologie

» de Microbiologie

» d'Hématologie et cytologie cliniques



Examineurs	{	MM. le Professeur CARRERE, Président	{	
de la		le Professeur JANBON		
Thèse		le Professeur agrégé PASSOUANT		Assesseurs
		le Professeur agrégé RENOUX		



MONTPELLIER
IMPRIMERIE COOPÉRATIVE L'ABEILLE
1951

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Chaires :

Anatomie	J. DELMAS.
Histologie	TURCHINI, <i>assesseur.</i>
Physiologie	HEDON.
Chimie biologique médicale et toxicologie	CRISTOL.
Physique médicale	PECH.
Anatomie pathologique et médecine expérimentale	BAUMEL.
Microbiologie	CARRERE.
Histoire naturelle médicale et parasitologie et méd. exotique	HARANT.
Pathologie et thérapeutique générales	PAGES.
Thérapeutique et clinique de maladies infectieuses ..	JANBON.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	BERT.
Hygiène	CARRIEU.
Médecine légale et médecine sociale	VIDAL.
Technique opératoire et chirurgie expérimentale ..	LAPEYRIE.
Pathologie et clinique propédeutique chirurgic. ..	MOURGUE-MOLINES.
Pathologie et clinique propédeutique médicales	PUECH.
Clinique médicale	GIRAUD, <i>doyen.</i>
—	BOULET.
Clinique chirurgicale	AIMES.
—	LAPEYRE.
Clinique obstétricale	CADERAS de KERLEAU.
Clinique des maladies mentales et nerveuses	EUZIERE, <i>doyen hon.</i>
Clinique des maladies des enf. et hyg. du 1 ^{er} âge ..	CHAPTAL.
Clinique de dermato-syphiligraphie	MARGAROT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ETIENNE.
Clinique urologique	TRUC.
Clinique gynécologique	ROUX.
Clinique ophtalmologique	DEJEAN.
Clinique d'oto-rhino-laryng. et chir. maxillo-faciale ..	TERRACOL.
Electro - radiologie	LAMARQUE.
<i>Professorat à titre personnel :</i>	
Histologie et embryologie	GRANEL.
<i>Chargés de cours</i>	
Anatomie	LAUX.
Propédeutique médicale	P. RIMBAUD.
Physiologie et pharmacodynamie	LOUBATIERES

Professeurs honoraires

MM. BERTIN-SANS, GALAVIELLE, VIRES, VILLARD,
GRYNFELT, RICHE, L. RIMBAUD, BOUDET.

Chargés d'enseignements complémentaires

MM.	MM.
ChimieBENEZECH, <i>mdc. ag.</i>	Path. neurologiqueLAFON, <i>agréé.</i>
Anatomie pathol...CAZAL, <i>agréé.</i>	— respiratoire BALMES, <i>agréé.</i>
Pharmacologie . . .HARANT, <i>professeur.</i>	Neuro - chirurgie.GROS, <i>agréé.</i>
Pharmacol. et thér.SERRE, <i>agréé.</i>	Clin. de la tuberc.VIDAL, <i>professeur.</i>
Pathol. expérim.PASSOUANT, <i>mdc., ag.</i>	Chir. de la tub.MOURGUE-MOLINES
Thérapeutique....PASSOUANT, <i>mdc. ag.</i>	<i>professeur.</i>
Bactériologie.....RENOUX, <i>m. de c. ag.</i>	Clin. gast.-ent... BAUMEL, <i>prof.</i>
Patholog. médicaleBOUCOMONT,	Pathologie chir. JOYEUX, <i>agréé.</i>
— — — SERRE, <i>agréé.</i>	— — — NEGRE, <i>agréé.</i>
	ObstétriqueCOLL DE CARRERA,
	<i>agréé libre.</i>

Maitres de conférence et agrégés en exercice

MM.		MM.	
Chimie	BENEZECH, <i>mdc. ag.</i>	Médecine expéri.	PASSOUANT <i>mdc. ag.</i>
Microbiologie	RENOUX, <i>mdc. agrégé.</i>	Neuro - psychiatrie	LAFON.
Médecine	BOUCOMONT.	Chirurgie	JOYEUX.
—	SERRE.	—	NEGRE.
—	BALMES.	Neuro-chirurgie	GROS.
—	CAZAL.		



ÉTUDE COMPARATIVE
DES ANTIGÈNES AU FORMOL ET A L'ALCOOL
DANS LA PRATIQUE DU SÉRO-DIAGNOSTIC
DES BRUCELLOSES

A LA MEMOIRE DE M. RAYMOND AGGERI.

*Il m'a entouré, au cours de mes premières
années d'étude de sa sollicitude toute
paternelle dont le souvenir ne s'effacera
jamais.*

A LA MEMOIRE DE MES AINES DE L'ECOLE DU
SERVICE DE SANTE MILITAIRE,

morts au Champ d'Honneur,

A MON PERE ET A MA MERE,

*En témoignage de mon immense gratitude
pour tous les sacrifices auxquels ils ont
si généreusement consenti pour me per-
mettre de vivre ce jour.*

A MA TANTE,

*Symbole de dévouement et de tendresse, en
témoignage de ma filiale reconnaissance.*

A MA DOUCE FIANCEE,

*En témoignage de mon amour, à la veille
de notre union.*

A M. JACQUES RUFFIANDIS,

*Le premier de mes maîtres, qui m'a ensei-
gné, dès l'âge scolaire, le chemin du
devoir et de l'honneur.*

A TOUS LES MIENS.

A MES AMIS.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CARRERE,

qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse, effectuée sous sa bienveillante direction, au laboratoire de microbiologie de la Faculté.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JANBON,

à qui nous exprimons notre profonde reconnaissance pour l'aide qu'il nous a fournie en consentant à nous ouvrir les portes de son service, pendant l'élaboration de ce modeste travail.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE PASSOUANT,

qui a bien voulu faire partie de notre jury.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE RENOUX,

qui nous a suggéré ce sujet de thèse ; il nous a toujours réservé le meilleur accueil et nous a prodigué ses conseils éclairés qui ont grandement facilité notre tâche.

Qu'il daigne trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

A MES MAITRES DES FACULTES DE MONTPELLIER
ET DE LYON

A MES MAITRES DES HOPITAUX CIVILS
ET MILITAIRES

A MES MAITRES ET A MES CHEFS
DE L'ECOLE DU SERVICE DE SANTE MILITAIRE

A MONSIEUR LE MEDECIN LIEUTENANT-COLONEL
BORGOMANO

A TOUS MES CAMARADES
DE L'ECOLE DU SERVICE DE SANTE MILITAIRE

ÉTUDE COMPARATIVE DES ANTIGÈNES AU FORMOL ET A L'ALCOOL DANS LA PRATIQUE DU SÉRO-DIAGNOSTIC DES BRUCELLOSES

(A PROPOS DE 113 MALADES SUIVIS EN CLINIQUE)

INTRODUCTION

La Brucellose est une maladie « qui jouit d'une aptitude remarquable à tout simuler, quelquefois avec une exactitude étonnante » (JANBON). Il est donc normal que le praticien demande au laboratoire les moyens de poser un diagnostic de certitude, toujours très difficile par la clinique pure ; et déjà, en 1936, LISBONNE pouvait dire : « La certitude en matière de mélitococcie ne peut venir que du laboratoire. »

La Brucellose évolue en plusieurs phases du point de vue bactériologique : une première période ou d'invasion pendant laquelle le microbe ayant pénétré dans un organisme neuf transite dans ses humeurs. Dans un second temps il se localise dans certains gîtes d'où se produiront par la suite des décharges microbiennes dans l'organisme ; pendant ce temp, se développent dans les humeurs du sujet atteint des propriétés immunologiques, cependant qu'apparaît un état d'allergie qui persistera pendant toute la troisième phase, celle de la guérison ou du passage à la chronicité et aux séquelles suivant les cas. Le laboratoire nous offre des moyens de diagnostic appropriés à chaque phase de la maladie ; nous nous proposons, dans cette introduction, d'en faire une étude rapide.

Les méthodes bactériologiques ont pour but la recherche du microbe lui-même dans l'organisme infecté. Ces méthodes permettent l'isolement, la culture et l'identification de l'agent microbien, véritable pièce à conviction qui établit d'une manière certaine le diagnostic de la maladie.

Ainsi, l'hémoculture est le seul moyen de diagnostic à la période d'invasion de la maladie mais elle présente deux inconvénients majeurs : son manque de fidélité et le retard de ses réponses. En effet, elle n'est positive dans les brucelloses confirmées que dans 45 à 50 % des cas ; très souvent positive à la période d'invasion elle ne l'est que rarement dans les formes chroniques ou les séquellès. Enfin, d'après LISBONNE, « 70 % d'hémocultures positives le sont dans la première décade — jamais avant le 7^{me} ou le 8^{me} jour — 24 % au bout de la seconde et 6 % à la fin de la troisième » et nous savons que le C.R.F.O. garde ses hémocultures 60 jours avant de les déclarer négatives. De si longs délais dans l'attente d'une réponse qui ne vaut que par sa positivité ne peuvent satisfaire le clinicien qui doit instaurer un traitement le plus précocément possible.

La myélo-culture présente les mêmes avantages et les mêmes inconvénients mais il semble que ses réponses soient un peu plus fidèles, précoces et rapides.

L'adénoculture (JANBON, BERTRAND, QUATREFAGES) présente des avantages certains sur les méthodes précédentes. Elle s'est en effet montrée positive dans 60 % des cas et cela dans un délai de 3 à 5 jours, fort acceptable par le clinicien dans une maladie au long cours comme la brucellose. Son gros inconvénient est de faire appel à des techniques chirurgicales et à un personnel spécialisé pour les exécuter. Enfin, malgré les 60 % de cas de positivité, elle n'est pas encore un moyen assez fidèle de diagnostic ; elle se montre souvent défailante dans les cas anciens, juste ceux — comme l'ont fait remarquer les auteurs — où hémocultures et myélocultures sont également muettes.

Les méthodes sérologiques constituent certainement le moyen diagnostique de choix. Faisant appel aux anticorps apparus dans les humeurs : agglutines, précipitines sensibilisatrices ou bactériotropines, elles ont pour elles la sensibilité et aussi la spécificité de ce genre de réactions.

La réaction d'agglutination occupe une grande place, la plus grande sans doute, et en raison même de son importance nous lui consacrerons en entier le chapitre suivant ; qu'il nous suffise ici de dire qu'elle donne des résultats positifs dans 90 à 95 % des cas.

Nous ne citerons que pour mémoire les réactions de précipitation et de déviation du complément, délaissées en pratique courante en raison de leur difficulté.

Par contre, la recherche de l'indice bactériotropique (RENOUX et SIMONNET) permet de considérer comme bruceiliens certains malades chez qui la séro-agglutination avait été défailante. Employée comme moyen complémentaire de diagnostic dans les cas douteux, cette recherche doit aider à réduire le pourcentage des cas où le séro-diagnostic de Wright est négatif chez des bruceiliens avérés.

La recherche des tests d'allergie est d'une pratique si simple et si souvent exécutée en clinique que nous avons hésité à la classer ici dans notre revue générale des épreuves de laboratoire. D'autres l'ont fait avant nous et c'est pourquoi nous étudierons maintenant l'intra-dermo-réaction à la mélitine et l'injection intra-veineuse du vaccin anti-mélitensique.

L'intra-dermo-réaction à la mélitine est considérée depuis BURNET comme la réaction la plus sensible ; facile à pratiquer, sans inconvénient pour le malade, donnant une réponse en 24 à 48 heures, elle se montre positive chez des sujets à hémoculture et séro-agglutination négatives. Sa positivité signe la présence de *Brucella* vivants dans l'organisme mais ne signifie pas autre chose. Si, en effet, le sujet ne devient pas allergique sitôt après l'injection, il peut le demeurer très longtemps, peut-être même après la guérison. De plus, cette réaction sera positive chez des malades vrais faisant une brucellose-maladie, mais aussi chez des individus cliniquement guéris ou plus simplement encore chez certains qui ne font qu'une brucellose infection sans manifestations morbides. Sa signification est donc la même que celle des tests à la tuberculine dans le cadre de la tuberculose. On ne pourra donc pas, surtout dans nos régions, porter sur le vu d'une intra-dermo-réaction positive le diagnostic de brucellose-maladie, seule éventualité intéressant le clinicien.

L'injection intra-veineuse de vaccin anti-mélitensique donne des résultats comparables à quoi s'ajoute l'heureux effet thérapeutique qu'elle peut produire chez un bruceilien.

Nous croyons avoir envisagé dans les lignes qui précèdent, l'essentiel des épreuves de laboratoire en vue du diagnostic de la Brucellose, ou du moins celles qui, en raison de leurs avantages, ont été consacrées par l'usage. Nous nous proposons, dans le chapitre suivant, d'étudier en détail le séro-diagnostic de Wright classique ; puis nous verrons comment on a pu substituer, à l'antigène formolé couramment employé, un antigène alcoolique et aussi les espoirs qu'on a en lui. Nous avons fait une étude de sa spécificité et de sa sensibilité et, d'après les résultats que nous exposons dans notre travail, nous avons essayé de tirer quelques conclusions.

LE SÉRO-DIAGNOSTIC DE WRIGHT CLASSIQUE

La réaction de séro-agglutination, ou séro-diagnostic de Wright, mise au point en 1895, est, d'après LISBONNE, « la méthode la plus fidèle et la plus facilement réalisable de diagnostic de l'infection mélitensique active » : fidèle puisqu'elle est positive dans 94 à 95 % des cas de brucellose, facilement réalisable aussi puisqu'elle ne demande qu'une ponction veineuse sans souci d'une aseptie trop poussée. Ajoutons enfin qu'elle donne une réponse dans le délai très acceptable de 24 heures.

Son principe est de mettre en présence le sérum suspect à des dilutions croissantes et une suspension homogène de brucella : ces dernières seront agglutinées en cas de positivité. Nous devons toutefois noter l'existence d'un phénomène assez fréquent dans la pratique de cette réaction et qui est le phénomène d'agglutination paradoxale : souvent, en effet, il n'y a pas d'agglutination pour les faibles dilutions de sérum alors qu'elle est très nette dans les dilutions beaucoup plus élevées. Nous verrons plus loin comment, par un artifice de technique, on peut éviter cet écueil pour l'interprétation.

Les propriétés agglutinantes du sérum ont une date d'apparition assez difficile à déterminer en raison même de l'incertitude où l'on se trouve à fixer le moment de l'infection. Cependant, d'après LISBONNE, leur apparition se ferait « à partir du 15^{me} ou du 20^{me} jour après le début clinique de la maladie », et leur augmentation se ferait progressivement. Par contre, le taux des agglutinines baisse très vite après la guérison et CARRERE a pu dire que « la séro-agglutination des malades guéris est rigoureusement négative, même aux taux de 1/10 ou 1/20 dans un laps de temps qui varie de quelques mois à 2 ans après la guérison. Elle persiste, en général, au contraire aux taux de 1/20 ou 1/40 dans des cas de localisations ouvertes (fistules, ostéites) » (CARRERE et QUATREFAGES). La réaction d'agglutination peut donc bien être considérée comme une réaction d'infection.

Malgré tous ses avantages, le séro-diagnostic de Wright a cependant subi certains reproches : c'est ainsi que RANQUE et SENEZ ont essayé de montrer l'existence de phénomènes de co-agglutination entre *Brucella Melitensis* et les germes typho-paratyphoïdiques : reproche grave, dans nos régions surtout, où Brucellose et affections typhoïdes sont très fréquentes et dont le diagnostic ne peut être posé sans l'aide du laboratoire. En fait, d'après LISBONNE, ces résultats étaient dus à l'emploi d'un antigène insuffisamment spécifique préparé à partir de souches multiples de *Brucella Melitensis* stérilisés par l'iode ; jamais il n'a été observé de faits analogues avec l'antigène du C.R.F.O.

Plus près de nous, EISELE, J. GALLUT, ont montré l'existence d'agglutinines anti-brucelliques dans le sérum de sujets atteints de choléra, ou l'ayant eu, ou encore chez les vaccinés. Mais dans ce cas, le contexte clinique et les anamnétiques aideront à l'interprétation des résultats.

Enfin, Ed. FRANCIS et Al. EVANS, en 1926, A. GIRARD en 1950, ont mis en évidence des coagglutinines pour *Brucella* à des taux allant de 1/20 à 1/1.280 dans le sérum de sujets tularémiques : 37 % des cas pour les premiers, 3 % seulement chez le dernier ; mais pratiquement jamais le taux des agglutinines n'a été aussi élevé pour *Brucella* que pour *Bacillus tularensis*. Il reste d'ailleurs à démontrer que l'on ne s'est pas trouvé en présence de sujets brucellisés qui, sous l'effet de l'infection tularémique auraient fait un réveil anamnestique de leurs agglutinines anti-brucelliques (NELIS).

Il semble donc bien que, du point de vue pratique, la réputation de spécificité du séro-diagnostic de Wright ne soit pas surfaite.

Mais il nous faut signaler le retard habituel d'apparition des agglutinines chez le malade — 15 à 20 jours après le début clinique en moyenne — ou leur apparition encore plus tardive et lente qui peut faire errer le diagnostic pendant un laps de temps précieux pour l'institution d'une thérapeutique dont l'efficacité est d'autant plus grande qu'elle-même est instaurée plus précocement. Mais surtout qu'il nous soit permis de regretter que le séro-diagnostic de Wright se montre défaillant dans 5 à 6 % des cas de Brucellose vraie parce que certains organismes infectés ne produisent pas d'agglutinines ou en produisent à un taux trop

faible pour emporter la conviction. Ce reproche s'adresse également aux formes chroniques de la maladie dans lesquelles le taux d'agglutination trop bas ne permet pas au laboratoire de venir, d'une façon efficace, au secours de la clinique souvent déroutée par une symptomatologie atypique.

Cette réaction d'agglutination si pratique et si fidèle réclame cependant une technique irréprochable pour son exécution. Nous nous devons d'étudier les qualités exigées des deux facteurs en présence : le sérum et l'antigène.

Le sérum — ou encore le plasma citraté — ne demande pas de préparation spéciale. On a commencé par lui faire subir un chauffage à 56° afin d'éliminer le complément non spécifique. En fait, cela est parfaitement inutile, comme nous l'apprennent LISBONNE, puis CARRERE (CARRERE et QUATREFAGES) sous la réserve de l'emploi d'un antigène correct.

La question de l'antigène, par contre, est beaucoup plus complexe et beaucoup plus débattue. Partant de l'idée que les brucella comprennent plusieurs groupes et de nombreuses races, on s'est ingénié, à l'origine, à préparer des suspensions microbiennes à partir de diverses souches. On a vu, par la suite, que ces différentes souches avaient un comportement voisin du point de vue antigénique et que le fait de les multiplier était non seulement inutile mais encore dangereux, car on groupait à côté de certaines d'entre elles très antigéniques, d'autres qui l'étaient beaucoup moins : l'antigène perdait de sa spécificité et ceci pouvait expliquer certains phénomènes de co-agglutination notés par certains auteurs, tels RANQUE et SENEZ, qui employaient un antigène préparé de la sorte. La seule chose qui importe est de posséder une souche sélectionnée et éprouvée, suffisamment stable et antigénique. Ainsi l'antigène du C.R.F.O., récemment proposé comme antigène standard, est fabriqué à partir d'une souche « smooth » de *Brucella suis*, dénommée P900. On fait une suspension microbienne en eau salée physiologique qui sera chauffée une première fois à 60° pendant une heure, diluée dans l'eau-salée formolée à 1 pour mille, chauffée une seconde fois dans les mêmes conditions pour assurer sa conservation. Cet antigène a le double avantage d'être inoffensif et de se conserver de longs mois sans présenter la moindre altération. Il sera indiqué, avant son utilisation, de l'éprouver avec un sérum étalon,

Avec cet antigène et la technique d'exécution de la réaction que nous décrirons plus loin, toute agglutination à un taux égal ou supérieur à $1/80$ impose le diagnostic de brucellose active. Des taux de $1/20$ ou $1/40$ sont insuffisants, mais s'il existe un contexte clinique évocateur, l'on sera amené à répéter la réaction 10 à 15 jours plus tard, car on aura pu surprendre, lors de la première tentative, la période d'installation des propriétés agglutinantes. Si, à la seconde réaction le taux ne s'est pas élevé, on sera dans l'obligation de conclure que le diagnostic de brucellose-maladie ne s'impose pas, ou que l'on se trouve en présence d'un sujet fabriquant peu d'agglutinines, ou encore que l'affection en est à son stade chronique.

LE SÉRO-DIAGNOSTIC DE WRIGHT AVEC UN ANTIGÈNE A L'ALCOOL

De ce qui précède, nous pouvons retenir l'importance capitale de l'emploi d'un bon antigène dans la pratique du séro-diagnostic de Wright. De nombreux auteurs se sont attachés à étudier l'antigène brucellien, et LISBONNE et MONNIER, en 1936, en ont fait l'étude chimique. Ils ont montré que l'antigène complet de *Brucella Melitensis* est un complexe glucido-lipido-polypeptidique, identifiable à l'antigène O somatique qui est, comme l'ont établi les travaux de BOIVIN, sensible à l'action du formol qui le dénature ; au contraire, l'alcool permet sa conservation. On sait que ces propriétés sont mises à profit pour la préparation des antigènes des salmonella en vue du séro-diagnostic qualitatif de FELIX.

Par conséquent, dans le cadre de la réaction d'agglutination de la brucellose et malgré les résultats satisfaisants obtenus avec l'antigène standard au formol, il était permis de se demander si cette technique était la meilleure qui puisse être utilisée et si, dans le but d'obtenir un antigène O brucellien bien conservé, l'alcool n'était pas plus indiqué que le formol. RENOUX et ROUX, en 1950, ont expérimenté un antigène à l'alcool qu'ils ont préparé suivant la technique ci-après : « Culture de la souche choisie — en l'espèce souche P900 de *Brucella suis* sous sa forme smooth — bacto-tryptose agar (d'un lot vérifié valable) pendant 48 heures ; récolte des bacilles dans l'eau salée à 8,5 pour mille ; on ajoute alors autant de millilitres d'alcool absolu qu'on a mis d'eau salée et on porte cette suspension microbienne épaisse à l'étuve à 37° pendant 18 heures ; après ce temps, la suspension microbienne est centrifugée stérilement et lavée pour la débarrasser des fragments éventuels de gélose et reprise dans la même quantité que celle initialement utilisée du mélange d'eau salée et d'alcool éthylique absolu. On fait une prise d'essai qui est ensémençée pour vérifier que les brucella sont tuées et que la suspension est stérile. Ensuite, on dilue cette suspension épaisse de manière que la teneur finale en

alcool soit de 30 % et que l'opacité microbienne corresponde au standard (280° au photomètre de Vernes). Cette suspension microbienne se conserve bien au réfrigérateur électrique. » RENOUX et ROUX ont expérimenté cette antigène sur 347 sérums, dont 147 bovins, 43 caprins et 157 humains.

Sur ces 157 sérums humains : 50 provenaient d'adultes en bonne santé, 46 de sujets atteints de maladies fébriles diverses autres que la Brucellose. Les séro-diagnostic de Wright pratiqués concurremment avec les deux antigènes se sont révélés négatifs, preuve que l'antigène à l'alcool est au moins aussi spécifique que l'antigène au formol. Les 61 sérums restants provenaient de malades atteints ou suspects de brucellose : 12 ont été négatifs avec les deux antigènes.

49 présentaient une agglutination à un taux quelconque et parmi eux 12 agglutinaient à un taux inférieur ou égal à 1/40 l'antigène au formol mais 3 d'entre eux agglutinaient l'antigène à l'alcool à des taux égaux ou supérieurs au 1/80 imposant le diagnostic de brucellose. Les 37 autres agglutinaient l'antigène au formol à des taux égaux ou supérieurs au 1/80 et l'antigène à l'alcool à des taux qui n'ont jamais été inférieurs. Par conséquent, l'antigène à l'alcool a permis de considérer comme positifs 3 sérums sur 12 qui n'étaient que douteux avec l'antigène au formol.

Sur les 43 sérums caprins expérimentés :

— 10 agglutinaient au 1/80 ou plus les 2 antigènes ;

— 20 étaient négatifs avec l'antigène au formol alors que l'un d'entre eux agglutinait au 1/20 l'antigène à l'alcool permettant chez une chèvre de soupçonner la Brucellose.

— 13 enfin agglutinaient à des taux compris entre 1/10 et 1/40 l'antigène au formol, cependant que 14 (ces 13 sérums et 1 des 20 sérums négatifs avec l'antigène au formol) se comportaient de même avec l'antigène à l'alcool qui a donc permis de soupçonner la maladie chez un animal jugé sain avec l'autre antigène.

Sur les 147 sérums bovins étudiés :

— 46 étaient négatifs avec l'antigène au formol, cependant que 7 d'entre eux agglutinaient l'antigène à l'alcool à des taux compris entre 1/10 et 1/40.

— 54 agglutinaient l'antigène au formol à des taux allant de 1/10 à 1/40, mais 2 d'entre eux agglutinaient l'antigène au formol à une dilution égale ou supérieure à 1/80.

De cette statistique, Renoux et Roux ont pu conclure qu'avec l'antigène à l'alcool ils ont « pu obtenir des agglutinines à des taux suffisants pour permettre la suspicion ou la confirmation de brucellose avec 13 sérums sur 251 — les 96 sérums témoins de sujets indemnes de brucellose n'étant pas comptés — soit 5,2 % ». Il paraît donc démontré que, par sa plus grande sensibilité, cet antigène à l'alcool peut être d'un précieux secours dans les 5 ou 6 % des cas où le séro-diagnostic de Wright classique se montre défaillant dans des brucelloses confirmées. C'est ce que nous essayerons d'établir dans les pages qui suivent.

MATÉRIEL ET TECHNIQUE

L'étude de l'antigène à l'alcool a été faite par RENOUX et ROUX surtout sur le plan expérimental ; il nous a paru intéressant de nous évader quelque peu de l'enceinte du laboratoire et de suivre en clinique les malades qui ont fourni les sérums pour nos séro-diagnostics en série. Nous avons pu suivre de la sorte 113 malades, pour la plupart dans le service des maladies infectieuses de la Clinique Pasteur, chez qui nous avons pratiqué 119 séro-diagnostics. Il nous a ainsi été possible de travailler sur des sujets porteurs d'un diagnostic certain, chez qui, dans les cas intéressants, nous avons pu renouveler nos examens à différents intervalles de temps et qui bénéficiaient souvent par ailleurs de nombreuses investigations orientées vers le diagnostic de brucellose telles qu'hémoculture, intra-dermo-réaction à la mélitine...

Pour les séro-diagnostics, nous avons suivi la technique du C. R. F. O. codifiée récemment par CARRERE et QUATREFAGES, mais avec les deux antigènes, technique que nous rappellerons brièvement.

En raison du phénomène d'agglutination paradoxale, nous avons fait la réaction en double avec l'antigène au formol, utilisant dans la première partie, l'eau salée physiologique à 8,5 pour mille et dans la seconde l'eau salée à 50 pour mille. Forts de l'expérience de RENOUX et ROUX, nous n'avons fait qu'une réaction pour l'antigène à l'alcool, avec l'eau salée à 8,5 pour mille, l'utilisation de l'eau salée à 50 pour mille ne donnant pas de résultats meilleurs, bien au contraire. Ainsi pour chaque sérum nous avons pratiqué trois réactions.

Chaque réaction a été faite sur 10 tubes afin d'opérer sur une gamme suffisamment étendue de dilutions croissantes de sérum en allant de la gauche vers la droite. Dans le premier tube de chaque série, nous avons porté 0,8 millilitre d'eau salée + 0,2 millilitre de sérum frais non chauffé, obtenant une dilution au 1/5. Les 9 autres tubes ont reçu dans

un premier temps, 0,5 millilitre d'eau salée. Puis nous avons porté dans le deuxième tube. : 0,5 millilitre de la dilution du sérum au 1/5 du premier, puis dans le troisième : 0,5 millilitre de la dilution au 1/10 obtenue dans le deuxième et ainsi de suite jusqu'au dernier où nous avons prélevé et jeté 0,5 millilitre. Nous avons ainsi obtenu les taux de dilution suivants :

1	-	1	-	1	-	1	-	1	-	1	-	1	-	1
5	10	20	40	80	160	320	640	1280	2560					

Enfin, dans chaque tube, nous avons porté 0,5 millilitre de la suspension antigénique, ce qui a encore diminué de moitié le titre des dilutions de sérum qui étaient finalement ainsi réparties .

N° des tubes	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	T
Titre des dilutions de sérum	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	10	20	40	80	160	320	640	1280	2560	5120	

Un tube témoin T pour chaque antigène contenant 0,5 millilitre d'eau salée et autant d'antigène, nous assurait de sa stabilité.

La réaction ainsi disposée était portée de 15 à 20 heures à l'étuve à 37°, après quoi la lecture était faite. Nous avons apprécié les résultats, suivant la technique habituelle du C. R. F. O., à savoir :

- +++ pour une agglutination complète avec liquide clair;
- ++ pour une agglutination manifeste mais avec liquide légèrement opalescent (50 % de la suspension témoin) ;
- + pour une agglutination légère mais cependant visible ;
- + pour un léger dépôt microbien agglutiné mais cependant visible ;
- pour l'absence d'agglutination.

Dans nos résultats, nous n'avons retenu que les agglutinations équivalent au moins à deux croix.

Ajoutons en dernier lieu, que nous avons dans les cas douteux, procédé à la recherche des anti-corps bloquants selon la technique indiquée par RENOUX,

Avant de terminer ce chapitre, nous nous devons de signaler une remarque d'ordre purement technique qu'il nous a été permis de faire par l'emploi de l'antigène à l'alcool. Nous avons constaté que la conservation de cet antigène après la dilution finale abaissant à 30 % sa teneur en alcool, tel qu'il est utilisé pour la réaction, est de moins longue durée que pour l'antigène au formol ; elle ne nous paraît pas supérieure à 15 ou 20 jours malgré le maintien au réfrigérateur électrique. Après ce laps de temps, nous avons noté une diminution nette de sa sensibilité, nous donnant pour des sérums positifs, des taux d'agglutination moindres qu'avec l'antigène au formol, ce qui ne se produit jamais, comme nous le verrons par la suite, avec une suspension antigène fraîchement préparée. Par contre, la suspension microbienne épaisse renfermant des quantités égales d'eau salée et d'alcool se conserve très longtemps et il sera toujours possible de préparer de l'antigène frais à partir d'elles. Sans doute l'altérabilité de l'antigène est-elle due au fait que la concentration de 30 % en alcool absolu n'est pas suffisante pour assurer la bactériostase et que la suspension se souille fatalement au cours des différentes manipulations. C'est donc là un inconvénient certain mais non pas majeur, car nous avons vu qu'il était fort simple de préparer extemporanément par une simple dilution, une suspension antigénique de bonne qualité.

Munis de ce plan de travail, nous nous sommes préoccupés d'étudier la spécificité et la sensibilité de cet antigène à l'alcool, qualités qui permettent d'apprécier la valeur d'un antigène quel qu'il soit.

ETUDE DE LA SPÉCIFICITÉ DE L'ANTIGÈNE A L'ALCOOL

La spécificité est la première qualité exigée d'un antigène. En effet, un antigène non spécifique ne serait pas utilisable car les réactions pratiquées avec lui ne signifieraient rien. Il convient donc, avant usage, de l'éprouver très sérieusement avec des sérums témoins, que l'on sait négatifs, et de le rejeter s'il donne de fausses positivités.

Les conditions de préparation de l'antigène à l'alcool nous amènent à priori à penser qu'il est plus spécifique que l'antigène au formol. En effet, l'emploi de l'alcool absolu qui a la propriété de conserver intactes toutes les propriétés antigéniques des complexes glucido-lipido-polypeptidiques, doit nous permettre d'obtenir des suspensions microbiennes possédant des facteurs antigéniques nullement dénaturés, rendant beaucoup plus rares les phénomènes de co-agglutination en présence de sérums non homologues. Nous avons vu dans un chapitre précédent que les coagglutinations avec les sérums anti-typho-parathyphoïdiques avaient été expliqués par l'introduction de l'iode comme moyen de stérilisation des suspensions microbiennes ; ce corps a été abandonné car il altérerait les propriétés antigéniques des microbes et enlevait de sa spécificité à l'antigène ainsi obtenu.

RENOUX et ROUX, par l'étude de 96 sérums provenant de malades indemnes de brucellose, n'ont relevé aucun indice permettant de suspecter la spécificité de l'antigène à l'alcool.

Nous avons nous-même expérimenté de la sorte les sérums de 79 malades, atteints d'affections généralement fébriles mais, comme RENOUX et ROUX, nous ne pouvons apporter que des preuves négatives en faveur de la spécificité de cet antigène. En effet, ces 79 sérums entièrement négatifs avec l'antigène au formol, se sont comportés de la même manière avec l'antigène à l'alcool.

Dans le tableau suivant, nous avons mentionné les diagnostics portés dans chaque cas ; nous avons classé ces malades en trois groupes suivant qu'ils n'ont pas subi de test cutané d'allergie, ou qu'ils l'ont subi soit avant, soit après le séro-diagnostic.

TABLEAU N° 1

I. — MALADES N'AYANT PAS SUBI D'INTRA Dermo-REACTION A LA MELITINE

1	Angine banale	15	Arthrite du genou
2	Maladie d'Osler	16	Fièvre au long cours
3	Pyrexie de cause indéterminée	17	Pyrexie de cause indéterminée
4	Maladie de Bouillaud	18	Cholécystite
5	Septicémie à perfringens	19	Lombalgies
6	Leucose aiguë	20	Cancer digestif
7	Asthénie	21	Angine ulcéro-nécrotique
8	Typhoïde	22	Pyrexie de cause indéterminée
9	Ictère infectieux	23	Maladie d'Hodgkin
10	Pyrexie de cause indéterminée	24	Pneumopathie
11	Pneumopathie aiguë	25	Paratyphoïde B
12	Maladie de Bouillaud	26	Fièvre persistante
13	Tumeur blanche du genou	27	Lymphoblastose
14	Pyrexie	28	Leucose à monocytes

Il nous semble donc établi, à la lumière de ces 175 cas — dont 96 dans la statistique de RENOUX et ROUX et 79 dans la nôtre — que l'antigène à l'alcool est aussi spécifique que l'antigène au formol.

Nous pensons qu'il y aurait intérêt à expérimenter, par une étude comparative avec l'antigène au formol, cet antigène à l'alcool avec des sérums de sujets tularémiques ou cholériques (ou vaccinés contre le choléra), qui, nous l'avons vu, donnent parfois des coagglutinations avec les brucella. Cela permettrait de voir si l'antigène à l'alcool que nous avons de bonnes raisons de croire aussi spécifique que l'antigène au formol, ne l'est pas davantage. Si cela se vérifiait, son emploi pourrait rendre des services sur le plan pratique mais aussi sur le plan théorique, en permettant une étude plus facile de ces coagglutinines chez les sujets tularémiques ou cholériques, dont la valeur est discutée.

TABLEAU N° 2

II. - MALADES AYANT SUBI
UNE INTRA-DERMO-RÉACTION A LA MELITINE
AVANT LE SERO-DIAGNOSTIC

1	Asthénie	1 D M ±	20	Méningite tuberculeuse	1 D M —
2	Maladie de Bouillaud	1 D M —	21	Angine banale	1 D M —
3	Mononucléose infectieuse	1 D M —	22	Emphysème pulmonaire	1 D M —
4	Cholécystite	1 D M —	23	Séquelles de polyomyélite	1 D M —
5	Psychasthénie	1 D M —	24	Angine ulcéro-nécrotique	1 D M +
6		1 D M —	25	Pleurésie séro-fébrileure	1 D M —
7		1 D M —	26	Méningite tuberculeuse	1 D M —
8		1 D M —	27	Polysérite tuberculeuse	1 D M —
9		1 D M —	28	Angine banale	1 D M —
10		1 D M —	29	Pneumopathie atypique	1 D M —
11		1 D M —	30	Maladie de Bouillaud	1 D M —
12		1 D M —	31	Angine phlegmoneuse	1 D M —
13		1 D M —	32	Adénopathie cervicale	1 D M ±
14		1 D M —	33	Méningite tuberculeuse	1 D M —
15		1 D M —	34	Maladie d'Hodgkin	1 D M ±
16	Polyalgies	1 D M ±	35	Asthénie	1 D M —
17	Asthénie	1 D M —	36	Etat grippal	1 D M ++
18	Erysipèle	1 D M —	37	Angine	1 D M ±
19	Diabète	1 D M —	38	Pneumopathie aiguë	1 D M ±

NOTA : Les sérums des malades 6 à 15 compris, nous ont été communiqués par l'Hôpital de SALON (B. du R.) avec seulement l'indication : "intra-dermo-réaction négative".

TABLEAU N° 3

III. - MALADES AYANT SUBI
UNE INTRA-DERMO-REACTION A LA MELITINE
APRÈS LE SERO-DIAGNOSTIC

1	Leucémie à lymphoblastes	1 D M —	9	Etat grippal	1 D M —
2	Cholécystite	1 D M —	10	Intoxication par l'arsenic	1 D M —
3	Spondylarthrose	1 D M ±	11	Crises diarrhéiques périodiques	1 D M ±
4	Furonculose	1 D M ±	12	Erythème roséoliforme	1 D M —
5	Psychasthénie	1 D M ±	13	Spondylarthrite ankylosante	1 D M ±
6	Leucose à plasmocytes	1 D M —			
7	Maladie d'Hodgkin	1 D M —			
8	Etat grippal	1 D M —			

ETUDE DE LA SENSIBILITÉ DE L'ANTIGÈNE A L'ALCOOL

Nous avons vu précédemment que RENOUX et ROUX considèrent l'antigène à l'alcool comme plus sensible que l'antigène au formol. Cela ne surprendra pas si l'on veut bien se rappeler les considérations théoriques qui ont amené à sa préparation. En effet, le but à atteindre dans l'obtention d'un bon antigène — en l'occurrence une suspension microbienne tuée — est la conservation de tous les caractères antigéniques qui permettra de déceler les propriétés immunologiques les plus nuancées dans un sérum homologue. Comme nous l'avons vu, l'utilisation du formol a donné jusqu'ici dans la préparation des suspensions antigéniques des résultats paradoxalement satisfaisants, compte tenu de l'action nocive de ce produit sur le facteur antigénique somatique O, seul présent dans les diverses races de brucella. Il paraît donc logique, à priori, de voir une suspension microbienne traitée par l'alcool, sans action nocive sur l'antigène somatique, conserver toute sa potentialité antigénique et se révéler par voie de conséquence, avoir une sensibilité optimum.

C'est ce que nous nous sommes proposé de vérifier par l'étude des sérums de 34 malades — chez qui nous avons pratiqué 40 séro-diagnostic — ayant présenté une agglutination à un taux quelconque avec l'un des deux antigènes.

Nous reproduisons dans le tableau suivant les résultats obtenus, en distinguant :

- les malades positifs avec les deux antigènes à des taux supérieurs ou égaux au 1/80 ;
- les malades positifs avec l'antigène au formol à des taux égaux ou inférieurs au 1/40 ;
- les malades négatifs avec l'antigène au formol et ayant été positifs à un moment donné à un taux quelconque avec l'antigène à l'alcool.

Nous pourrons, après cela, confronter les résultats du laboratoire et les données de la clinique et tirer quelques conclusions sur l'intérêt pratique qui pourrait découler de l'emploi de l'antigène à l'alcool dans l'exécution du séro-diagnostic de Wright.

TABLEAU N° 4

I. - MALADIES POSITIVES AVEC LES 2 ANTIGÈNES
A DES TAUX ÉGAUX OU SUPÉRIEURS AU 1 80

N°	N° du registre	Sexe	Age	Profession	Diagnostic clinique	Taux d'agglutination		Examens complémentaires
						Ag au formol	Ag à l'alcool	
1	12644	F	41	s. p.	Brucellose ancienne avec sacralgies	$\frac{1}{160}$	$\frac{1}{640}$	Hémo—, myélo— IDM +
2	13017	M	31	Ouvrier Agricole	Brucellose récente purement fébrile	$\frac{1}{1280}$	$\frac{1}{5120}$	Hémo—, myélo— IDM +
3	13051	M	28	Cultivateur	Neuro-brucellose	$\frac{1}{160}$	$\frac{1}{640}$	Hémo—, myélo— IDM +++
4		F	32	s. p.	Brucellose récente	$\frac{1}{80}$	$\frac{1}{320}$	IDM —
5	13003	F	55	s. p.	Abcès froid chez une ancienne brucellienne	$\frac{1}{80}$	$\frac{1}{160}$	IDM — Pus de l'accès amicrobien
6	12984	M	48	Cultivateur	Brucellose récente hépatosplénomégalie	$\frac{1}{160}$	$\frac{1}{320}$	Hémo—, myélo— Adéno+, IDM+++
7	13056	M	39	s. p.	Brucellose récente	$\frac{1}{1280}$	$\frac{1}{2560}$	Hémo+, myélo+ IDM+
8	13006	M	39	Cultivateur	Brucellose récente	$\frac{1}{1280}$	$\frac{1}{2560}$	Myélo+ IDM+++
9	12959	M	44	Cultivateur	Brucellose récente avec sciatalgie	$\frac{1}{2560}$	$\frac{1}{5120}$	Hémo+, myélo+ IDM++
10		M	28	Cultivateur	Brucellose après traitement	$\frac{1}{80}$	$\frac{1}{160}$	IDM++
11	12898	M	46	Mineur	Brucellose chronique ostéo-articulaire	$\frac{1}{320}$	$\frac{1}{640}$	Hémo+ Tropin test 10/10 IDM+

N°	N° du registre	Sexe	Age	Profession	Diagnostic clinique	Taux d'agglutination		Examens complémentaires
						Ag au formol	Ag à l'alcool	
12		M	57	Cultivateur	Brucellose ostéo-articulaire	$\frac{1}{160}$	$\frac{1}{320}$	IDM+
13	13002	M	24	Cultivateur	Brucellose récente	$\frac{1}{160}$	$\frac{1}{320}$	IDM+
14	13170	M	29	Manœuvre	Brucellose récente ostéo-articulaire	$\frac{1}{640}$	$\frac{1}{1280}$	Hémo — IDM++
15	13200	M	60	Cultivateur	Brucellose ancienne (2 ^e rechute)	$\frac{1}{160}$	$\frac{1}{320}$	Hémo —, myélo — IDM+
16	12686	M	61	Electricien	Brucellose guérie, asthénie résiduelle	$\frac{1}{80}$	$\frac{1}{160}$	Hémo —, myélo — IDM++++
17		M	37		Brucellose récente	$\frac{1}{2560}$	$\frac{1}{5120}$	?
18		M	38	Cultivateur	Brucellose récente	$\frac{1}{5120}$	$\frac{1}{5120}$	Hémo+, IDM++++
19	13048	M	33	Cultivateur	Brucellose récente	$\frac{1}{1280}$	$\frac{1}{1280}$	IDM++++
20	12954	M	70	Gardien de chenil	Brucellose récente	$\frac{1}{640}$	$\frac{1}{640}$	Hémo —, myélo — Adéno+, Tropin test 5/10 IDM++++
21					Brucellose chronique	$\frac{1}{80}$	$\frac{1}{80}$	IDM++++
22	13136	M	48	Cultivateur	Brucellose viscérale spondylarthrite cervicale	$\frac{1}{640}$	$\frac{1}{640}$	Hémo+, myélo+ IDM++++
23	12865	M	71	Cultivateur	Brucellose récente	$\frac{1}{320}$	$\frac{1}{320}$	Myélo+, IDM+
24	13215	M	26	Bucheron	Brucellose récente	$\frac{1}{5120}$	$\frac{1}{5120}$	Hémo+, myélo+ Adéno —, IDM++++
25	13243	M	33	Cultivateur	Brucellose récente 1 ^{er} mois	$\frac{1}{2560}$	$\frac{1}{2560}$	Hémo —, myélo — IDM —

II. - MALADES POSITIFS AVEC L'ANTIGÈNE AU FORMOL A DES TAUX ÉGAUX

N°	N° du registre	Sexe	Age	Profession	Diagnostic clinique	Taux d'agglutination		Examens complémentaires
						Ag à formol	Ag à formol	
26	13205	M	29	Manœuvre	Syndrôme polyalgique diffus chez un ancien brucellien	$\frac{1}{40}$	$\frac{1}{80}$	IDM+
27		F	50		Cirrhose chez un éthylique syphilitique	$\frac{1}{20}$	$\frac{1}{80}$	IDM—
28	13117	M	48	Viticulteur	Brucellose récente avec sacro coxité	$\frac{1}{20}$	$\frac{1}{80}$	Hémo—, myélo— Tropin-test 9/10 IDM+

III. - MALADES NÉGATIFS AVEC L'ANTIGÈNE AU FORMOL ET AYANT ÉTÉ POSITIFS A UN MOMENT DONNÉ AVEC L'ANTIGÈNE A L'ALCOOL

29	13130	M	46	Mineur	Polyarthrite évolutive	0	$\frac{1}{20}$	IDM+++ V. S. très augmentée.
30	13157	M	21	Militaire	Âsthénie post-grippale	0	$\frac{1}{20}$	IDM+++
31	13148	M	56	Cultivateur	Lymphoblastose	0	$\frac{1}{20}$	IDM+++
32	13036	M	30	Boulangier	Hépatite de type viral	0	$\frac{1}{320}$	Hémo—; myélo— Adéno—, IDM—
33	13042	M	22		E. O. pour paludisme	0	$\frac{1}{20}$	IDM+
34	13067	M	21	Militaire	Grippe	0	$\frac{1}{80}$	Hémo—, IDM—

NOTA : Pour tous les malades hospitalisés à la Clinique Pasteur, nous avons porté dans la colonne 2 le numéro correspondant du registre d'observations de la Clinique Pasteur. Il nous a malheureusement été impossible de donner tous les renseignements concernant les sérums de malades non hospitalisés dans ce service de clinique.

TABLEAU N° 5

			$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{20}$	$\frac{1}{40}$	$\frac{1}{80}$	$\frac{1}{160}$	$\frac{1}{320}$	$\frac{1}{640}$	$\frac{1}{1280}$	$\frac{1}{2560}$	$\frac{1}{5120}$
Sérum n° 5	Antigène au formol	Eau salée 8,5‰	—	+++	+++	+++						
		„ „ 50‰	+++	+++	+++	+++						
	Antigène à l'alcool		—	+++	+++	+++	+++					
Sérum n° 8	Ag formol	„ „ 8,5‰	—	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++++		
		„ „ 50‰	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++		
	Ag alcool		—	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++		
Sérum n° 3	Ag formol	„ „ 8,5‰	—	+++	+++	+++	+++					
		„ „ 50‰	+++	+++	+++	+++	+++					
	Ag alcool		+++	+++	+++	+++	+++					
Sérum n° 18	Ag formol	„ „ 8,5‰	—	—	—	+++	+++	+++	+++	+++		
		„ „ 50‰	—	—	++	+++	+++	+++	+++	+++		
	Ag alcool		++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++		
Sérum n° 11	Ag formol	„ „ 8,5‰	—	+++	+++	+++	++					
		„ „ 50‰	+++	+++	+++	+++	++					
	Ag alcool		+++	+++	+++	+++	+++	++				
Sérum n° 12	Ag formol	„ „ 8,5‰	—	—	++	+++	+++					
		„ „ 50‰	+++	+++	+++	+++	+++					
	Ag alcool		+++	+++	+++	+++	+++	++				
	Anti-corps bloquants		—	—								
Sérum n° 22	Ag formol	„ „ 8,5‰	—	—	+++	+++	+++	++				
		„ „ 50‰	+++	+++	+++	+++	+++	++				
	Ag alcool		+++	+++	+++	+++	+++	+++				
	Anti-corps bloquants		—	—								

NOTA : Dans le tableau ci-dessus le signe — que l'on trouve à deux reprises (sérum n° 12 et 22) sur la ligne intitulée « Anticorps bloquants » signifie que malgré l'adjonction de sérum-test agglutinant, à ces dilutions, il n'y a pas eu agglutination, donc qu'il existe des anticorps bloquants.

1° *Comportement en présence de l'antigène à l'alcool des sérums positifs à des taux égaux ou supérieurs au 1/80 avec l'antigène au formol.*

Nous avons étudié au total 25 sérums provenant tous de malades atteints de brucellose évolutive, le plus souvent confirmée par les recherches bactériologiques. Aucun n'a donné un taux d'agglutination inférieur avec l'antigène à l'alcool, mais avec lui :

— dans 4 cas, soit 16 % (malades 1 à 4) les taux d'agglutination ont quadruplé ;

— dans 13 cas, soit 52 % (malades 5 à 17) ils ont doublé ;

— dans 8 cas enfin (malades 18 à 25) ils ont été identiques à ceux obtenus avec l'antigène au formol.

Cela nous permet de faire une remarque non dépourvue d'intérêt dans la pratique ; nous constatons en effet que les différences observées avec les deux antigènes n'ont pas été les mêmes, autrement dit que l'emploi de l'antigène à l'alcool ne multiplie pas systématiquement avec les différents sérums éprouvés les taux d'agglutinations obtenus avec l'antigène au formol. Cela nous permet donc d'accorder une valeur absolue aux taux obtenus avec l'antigène à l'alcool, ce qui revient à dire dans la pratique qu'un taux quel qu'il soit — le 1/80 par exemple — a la même valeur avec l'un ou l'autre antigène ; nous étudierons plus loin trois cas cliniques qui sont venus confirmer cette façon de penser.

Nous avons fait une autre remarque intéressante, tout au moins du point de vue théorique en ce qui concerne le phénomène d'agglutination paradoxale. Nous avons noté 7 fois ce phénomène, avec l'antigène au formol, contre 2 seulement avec l'antigène à l'alcool ; nous reproduisons dans le tableau suivant le schéma des réactions obtenues avec ces 7 sérums.

Donc, sur 7 sérums présentant un phénomène de zone avec l'antigène au formol, 2 seulement se sont comportés de la même manière avec l'antigène à l'alcool (sérums 5 et 8; un sérum même (sérum 18) a vu persister le phénomène avec l'antigène au formol et l'eau salée à 50 pour mille, alors qu'il avait complètement disparu avec l'antigène à l'alcool.

Nous avons recherché les anti-corps bloquants dans les deux derniers cas de notre série (sérums 12 et 22) et nous regrettons de ne l'avoir fait plus tôt. En effet, ces deux sérums qui présentaient une zone de non agglutination aux dilutions de 1/10 et 1/20 avec l'antigène au formol et l'eau salée à 8,5 pour mille, zone disparue avec l'antigène à l'alcool, avaient à ces dilutions des anti-corps bloquants. Bien que cela soit insuffisant pour en tirer des conclusions formelles, nous nous posons la question de savoir si l'antigène à l'alcool en raison de sa plus grande sensibilité, n'est pas apte à révéler l'existence d'anticorps incomplets qui « bloquent » la réaction en présence de l'antigène au formol. Si cela se confirmait, l'antigène à l'alcool pourrait être utile dans l'étude à la fois du phénomène d'agglutination paradoxale et aussi des anti-corps bloquants qui semblent y jouer un rôle assez important (RENOUX). Il permettrait peut-être de préciser la nature de ces derniers et leur signification : nous rappellerons le cas, précédemment décrit, où l'adjonction de l'eau salée à 50 pour mille n'a pas fait disparaître le phénomène de zone que l'emploi de l'antigène à l'alcool dans les conditions normales a complètement supprimé, et surtout les deux derniers cas cités où l'antigène à l'alcool s'est comporté vis-à-vis des anti-corps bloquants comme l'antigène au formol additionné d'eau salée à 50 pour mille. Nous nous demandons si le formol n'a pas fait subir au support des propriétés antigéniques des microbes, certaines modifications physico-chimiques ou électrolytiques, nécessitant, pour que l'agglutination apparaisse, l'intervention d'une charge plus importante d'électrolytes alors qu'elle se produit en présence de l'antigène à l'alcool dans les conditions normales d'expérience (eau salée à 8,5 pour mille). Dans ce cas, le phénomène d'agglutination paradoxale pourrait bien s'expliquer à la fois par la nature particulière de certaines agglutinines incomplètes et par la transformation — ou peut-être la dénaturation — par le formol de certains facteurs antigéniques des microbes.

2° *Comportement en présence de l'antigène à l'alcool des sérums positifs à des taux égaux ou inférieurs au 1/40 avec l'antigène au formol.*

Nous avons retenu 3 cas (malades 26, 27 et 28 du tableau n° 4, page 30) où les sérums agglutinaient au 1 / 80 avec l'antigène à l'alcool. En raison de l'importance pratique de cette constatation qui comporte une sanction diagnostique, nous reproduisons un résumé de l'observation de chacun de ces trois malades.

OBSERVATION N° 28 (13.117)

Malade âgé de 48 ans, viticulteur, entré à la Clinique Pasteur le 14 mars 1951, sujet habitant dans une région d'endémie brucellienne et atteint lui-même de brucellose récente avec sacro-coxite, ayant débuté cliniquement en février 1951. Hémoculture et myéloculture ont été négatives, l'intra-dermo-réaction à la mélitine positive ainsi que le tropin-test (9/10). Le taux maximum d'agglutination au séro-diagnostic a été obtenu au moment de son hospitalisation : 1/160. Revu le 4 avril, soit 2 mois à peine après le début clinique de sa maladie, le séro-diagnostic classique n'était plus positif qu'au 1/20, mais au 1/80 avec l'antigène à l'alcool.

Nous nous sommes donc trouvés en présence d'un sujet chez qui les propriétés agglutinantes ont été minimales et fugaces ; s'il n'avait été vu que deux mois après le début clinique de son affection, le séro-diagnostic classique aurait été défaillant car le taux de 1/20 n'aurait pas permis de poser le diagnostic ; l'emploi de l'antigène à l'alcool l'aurait permis.

OBSERVATION N° 26 (13.205)

Malade âgé de 29 ans, manœuvre, entré à la Clinique Pasteur le 24 avril 1951, atteint de brucellose chronique évoluant par poussées depuis 1947, date à laquelle le diagnostic a été porté à la suite de 2 hémocultures positives. Un dernier épisode fébrile et articulaire (torticolis, gonalgies) se produisit en mars 1951. Le séro-diagnostic classique pratiqué à son hospitalisation se montra positif à 1/40, mais à 1/80 avec l'antigène à l'alcool. En résumé, malade atteint de brucellose chronique qui voit persister la positivité de son séro-diagnostic mais à un taux relativement bas, comme c'est la règle dans ces formes de brucellose.

OBSERVATION N° 27

Malade âgée de 50 ans, éthylique et syphilitique, hospitalisée à Salon (B.-du-R.) pour cirrhose hépatique ; elle était apyrétique à son hospitalisation et les tests cutanés d'allergie à la mélitine, pratiquée par système, se révélèrent négatifs à deux reprises à huit jours d'intervalle. Un premier séro-diagnostic était, contre toute attente, positif au 1/20 avec l'antigène au formol et au 1/80 avec l'antigène à l'alcool ; une semaine après, les taux étaient respectivement de 1/80 et 1/160, cependant que la clinique n'était nullement évocatrice d'une brucellose. A signaler que le premier séro-diagnostic a été fait sept jours exactement après l'intra-dermo-réaction.

Dans une première hypothèse on pouvait penser que l'apparition des agglutines était la conséquence de l'intra-dermo-réaction, mais comme nous le verrons plus loin nous n'avons jamais retrouvé, du moins avec l'antigène au formol, un taux d'agglutination aussi élevé dans de telles circonstances. Il nous a malheureusement été impossible, en raison du départ de la malade, de poursuivre nos investigations dans ce sens.

On pouvait encore envisager la possibilité, à la faveur d'une affection intercurrente, d'un réveil anamnestique des agglutinines après une infection brucellienne passée, connue ou inapparente ; mais rien dans ses antécédents n'évoquait l'idée ni d'une brucellose active, ni d'une imprégnation occulte, la malade ayant toujours vécu, sauf dans les derniers temps avant son hospitalisation, dans une région où la brucellose est inconnue.

Nous avons donc souscrit à une troisième hypothèse, à savoir que, par notre examen systématique, nous avons surpris l'installation des propriétés agglutinantes au cours d'une infection récente et avant l'apparition de l'allergie cutanée et même de la symptomatologie clinique qui a pu ne pas se manifester (forme inapparente de la maladie). Si cette hypothèse était la bonne, l'antigène à l'alcool nous aurait donc fait gagner une semaine dans l'établissement du diagnostic.

De ces trois observations, il nous sera aisé de tirer des conclusions pratiques qui plaident en faveur de l'emploi de l'antigène à l'alcool ; nous avons eu la bonne fortune d'étu-

dier trois cas types, qui pourraient illustrer d'une façon éclatante les circonstances que nous avons envisagées précédemment où le séro-diagnostic de Wright classique pouvait se montrer défaillant, à savoir :

- cas de malades qui secrètent peu d'agglutinines.
- cas de brucelloses chroniques et localisées à taux d'agglutination peu élevé.
- cas de brucelloses récentes où la lenteur d'apparition des agglutinines peut faire errer plus ou moins longtemps le diagnostic.

Il semble donc que l'introduction, dans la pratique du séro-diagnostic, de l'antigène à l'alcool puisse aider à réduire le nombre des défaillances de ce moyen de diagnostic. Il reste, bien entendu, que cet heureux résultat ne sera pas obtenu toutes les fois où il y aura un doute ; et si dans notre travail nous avons vu la totalité de nos trois cas douteux se positiver, nous rappellerons que dans la statistique de RENOUX et ROUX, 3 seulement sur 12 s'étaient comportés de la même manière.

3° Comportement des sérums de certains malades ayant été négatifs avec l'antigène au formol mais positifs à un moment donné avec l'antigène à l'alcool.

Nous avons retenu en tout 6 malades (N° 29 à 34 de notre tableau n°4, page 30). Pour 3 d'entre eux (n° 29, 30 et 31) négatifs avec l'antigène au formol et positifs au 1/20 avec l'antigène à l'alcool, l'interprétation des résultats obtenus a été simple. Ces trois malades ont en effet fortement réagi par la suite aux tests cutanés d'allergie. D'autre part, l'interrogatoire nous a appris que si aucun antécédent de brucellose évolutive ne pouvait être relevé, il n'en restait pas moins que ces malades habitaient une région contaminée et nous avons cru pouvoir les considérer comme brucellisés. Quant à la présence d'anti-corps dans leur sérum, elle pouvait être permanente ou bien passagère et due dans ce cas à un réveil anamnestique, conséquence de l'affection contemporaine à savoir : polyarthrite (29), grippe (30), lymphoblastose (31).

L'intérêt pratique de ces constatations est assez réduit, cependant, dans ces 3 observations, quoique dans l'une d'elles (N° 29), la persistance du même taux d'agglutination au 1/20, 22 jours après le premier séro-diagnostic nous ait fait poser la question du rôle de l'imprégnation brucellienne dans la genèse de cette polyarthrite ; la clinique par trop discordante nous a, par ailleurs, fait abandonner cette idée.

Nous pensons cependant que l'emploi de l'antigène à l'alcool pourrait, dans des circonstances analogues, rendre des services appréciables en médecine vétérinaire, surtout en ce qui concerne les caprins chez lesquels on se contente de taux moins élevés que chez l'homme pour le dépistage des animaux contaminés.

Les 3 autres malades (32, 33, 34) positifs à l'antigène à l'alcool aux taux de 1/320, 1/40, 1/80, nous ont autrement préoccupés car aucun d'eux n'était atteint de brucellose active et qui plus est, deux d'entre eux n'avaient pas réagi au test cutané d'allergie. Nous donnons les résumés de ces 3 observations qui vont nous permettre de résoudre ce problème.

OBSERVATION N° 32 (13.036)

Malade âgé de 30 ans, boulanger, hospitalisé pour hépatosplénomégalie fébrile, avec forte atteinte de l'état général. Le malade ayant aidé, un an auparavant, à faire des prises de sang sur des chèvres suspectes, la brucellose a été soupçonnée et des recherches bactériologiques faites dans ce sens. Devant la négativité de ces recherches et du test cutané d'allergie, le diagnostic de brucellose a été abandonné et celui d'hépatite de type viral posé après une ponction biopsie de foie. Cependant, le séro-diagnostic pratiqué avec l'antigène à l'alcool, 12 jours après l'intra-dermo-réaction à la mélitine était positif à 1/320 (refait 2 fois à 48 heures d'intervalle) mais complètement négatif 25 jours après.

OBSERVATION N° 33 (13.042)

Malade âgé de 22 ans, qui aurait présenté avant son hospitalisation plusieurs accès palustres ; à noter qu'aucun accès ne s'est produit pendant son séjour à l'hôpital ; sujet totalement apyrétique et en bon état général. Le séro-diagnostic de Wright positif avec l'antigène à l'alcool au 1/40 a été pratiqué 7 jours après une intra-dermo-réaction à la mélline moyennement positive. Un deuxième séro-diagnostic pratiqué 15 jours après cette épreuve a été entièrement négatif.

OBSERVATION N° 34 (13.067)

Malade âgé de 21 ans, militaire, hospitalisé pour un syndrome grippal atypique ; le malade provenait d'une région où la brucellose est exceptionnellement rencontrée et l'intra-dermo-réaction à la mélitine a été strictement négative. Le séro-diagnostic avec l'antigène à l'alcool était positif au 1/80, 10 jours après cette épreuve, mais entièrement négatif 20 jours après elle.

Nous reproduisons dans le tableau suivant le schéma des réactions positives à l'antigène à l'alcool de ces trois malades.

TABLEAU N° 6

	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	10	20	40	80	160	320	640	1280	2560	5120
Malade n° 32	—	—	—	++	+++	+++	—	—	—	—
Malade n° 33	—	++	++	—	—	—	—	—	—	—
Malade n° 34	—	++	++	++	—	—	—	—	—	—

Nous notons l'existence d'un phénomène d'agglutination paradoxale comportant une zone de non-agglutination dans le premier tube (n° 33, et 34), dans les trois premiers tubes (n° 32) qui donne un aspect particulier et inhabituel à la réaction, quand on sait combien ce phénomène est peu fréquent avec l'antigène à l'alcool. N'ayant pas, au moment où nous avons étudié ces malades, la notion que nous avons acquise depuis que cet antigène peut, dans certains cas, déceler la présence d'anti-corps incomplets, nous n'avons pas procédé à leur recherche.

Devant cet ensemble de faits, nous nous sommes posé la question si longtemps et toujours débattue de l'apparition ou de la stimulation d'agglutinines après l'injection intra-dermique d'allergène. De nombreux auteurs s'en sont préoccupé et les avis sont très partagés. Dans son ouvrage « Brucellosis », Harold HARRIS met en garde contre la possibilité d'erreurs commises en pratiquant le séro-diagnostic après l'intra-dermo-réaction à la mélitine et conseille de la faire précéder du prélèvement en vue du séro-diagnostic. Il cite les recherches de KIRBY-RANTZ sur 50 sujets sans agglutinines. Après intra-dermo-réaction, 11 sujets allergiques ont produit des agglutinines mais aussi 10 sujets non allergiques : pour ces derniers, jamais les taux n'ont été supérieurs au 1/80 ; à noter cependant que, ignorants du phénomène de zone, ces auteurs n'ont pas poussé leurs dilutions au-delà du 1/160. Il cite également le cas de CRISCUOLO qui a vu chez des sujets à intra-dermo-réaction négative, le séro-diagnostic donner par la suite un taux de positivité au 1/80 pendant 30 jours et dans un second cas, un taux de 1/500 persistant pendant 60 jours. Et il conclut en disant « que l'effet de l'intra-dermo-réaction, qu'elle soit positive ou négative, est imprévisible en ce qui concerne le taux et la durée des agglutinines ».

Par contre, en 1950, CARPENTIER, DEBCER, KLEIN et TEMPEREAU ont publié une statistique donnant des résultats très différents. Sur 193 sujets à séro-diagnostic négatif, 57 étaient allergiques, 136 ne l'étaient pas ; deux semaines après, un nouveau séro-diagnostic a montré que 17 seulement parmi les 57 sujets allergiques avaient produit des agglutinines à des taux allant de 1/20 à 1/280, disparues dans un délai de 1 à 3 mois ; et les auteurs concluent qu'avec « l'emploi de la dose type d'allergène (0,1 millilitre), les agglutinines du sérum ne se développent que chez les individus sensibilisés à la suite d'une intra-dermo-réaction positive ». Ils citent cependant un cas rapporté par WISE et CRAIG dans lequel des anti-corps ont été révélés par la déviation du complément après la pratique chez un sujet normal d'une injection intra-dermique de mélitine, demeurée négative.

D'après ces différentes études que nous avons essayé de résumer, il est difficile de se faire une opinion ; nous pensons que la discordance des résultats obtenus est due à l'emploi de techniques et surtout d'antigènes différents, de valeur sûrement inégale. En ce qui nous concerne, nous devons reconnaître que nous n'avons jamais noté l'apparition d'agglutinines après intra-dermo-réaction, du moins avec l'antigène au formol et cela sur 41 cas (38 du tableau n° 2, page 27) et les 3 malades n° 32, 33 et 34 du tableau n° 4, page 30). Par contre, nous avons noté 3 positivités passagères avec l'antigène à l'alcool (malades n° 32, 33 et 34 et nous pensons dans ces cas avoir surpris l'apparition d'agglutinines après injection intra-dermique de mélitine. Nous croyons possible que la sensibilité plus grande de cet antigène ait permis de déceler la présence fugace de propriétés agglutinantes que n'avait pu déceler l'antigène au formol moins sensible. Les auteurs admettent qu'un délai de 1 à 3 mois est nécessaire pour la normalisation du séro-diagnostic ; or, le délai le plus long que nous ayons observé a été de 25 jours. Cette réduction des délais ainsi que l'aspect particulier de la réaction plaident en faveur du caractère fugace et peu intense des anti-corps, peut-être incomplets, apparus après intra-dermo-réaction à la mélitine — qui est antigène sous certaines conditions (CARRERE) — et que seul un antigène très sensible serait capable de déceler.



CONCLUSION

De cette étude, nous concluons en premier lieu que l'antigène à l'alcool préparé selon la technique de RENOUX et ROUX est nettement plus sensible que l'antigène au formol couramment employé. Il nous a permis de considérer comme brucellisés trois sujets complètement négatifs avec l'antigène au formol et cela en parfait accord avec la clinique ; grâce à lui nous avons pu également admettre le diagnostic de brucellose active chez trois autres malades — d'une façon certaine pour deux d'entre eux — qui n'étaient que douteux avec l'antigène au formol et cela dans les circonstances suivantes qui méritent d'être rappelées : dans un cas, chez un malade qui, au cours de sa maladie a produit des agglutinines à un taux faible et de courte durée, dans un second cas, chez un brucellien chronique évoluant par poussées et, peut-être porteur de localisations articulaires ; enfin, dans un troisième cas, moins sûr, certes, à l'installation de la maladie. Ce sont justement, comme nous l'avons dit précédemment, les circonstances essentielles où le séro-diagnostic de Wright classique peut se montrer défaillant.

Nous pensons que, dans la pratique courante, l'utilisation de l'antigène à l'alcool peut rendre les plus grands services, en coopération avec les méthodes modernes de diagnostic biologique, pour lever le doute dans certains cas où le séro-diagnostic classique ne peut le faire. Et si l'antigène au formol en raison de sa conservation plus aisée peut continuer à être utilisé dans les cas courants, nous recommanderons l'utilisation de l'antigène à l'alcool dans les cas douteux.

Nous avons vu également que cet antigène réduit dans les proportions intéressantes la fréquence du phénomène d'agglutination paradoxale. Sur le plan pratique, cela ne présente pas un intérêt majeur, du moins en médecine humaine ; mais sur le plan théorique, cela peut jeter un jour nouveau sur la nature de ce phénomène. La possibilité grâce à l'antigène à l'alcool de révéler des anti-corps incomplets demeurés inapparents avec l'antigène au formol peut également être d'une certaine utilité dans l'étude théorique de ces anticorps.

Nous n'avons pu relever dans notre travail aucun indice permettant de suspecter un défaut de spécificité dans les réactions d'agglutination pratiquées avec cet antigène. Nous admettons donc que sa spécificité est au moins égale à celle de l'antigène au formol et que rien de ce côté ne s'oppose à son emploi.

Nous nous devons cependant de rappeler que l'antigène à l'alcool peut faire commettre des erreurs dans l'interprétation des résultats d'un séro-diagnostic pratiqué à la suite d'un test cutané d'allergie. Il suffit de se le rappeler et de ne pratiquer l'intra-dermo-réaction qu'après avoir fait le prélèvement en vue du séro-diagnostic.

BIBLIOGRAPHIE

- CAMBESSEDES (H.). — *Diagnostic des fièvres ondulantes*. Pratique médicale française : 15-18-20 mars (A.B.) 1934.
- CARPENTIER (C.-M.), DEBOER (C.-J.), KLEIN (S.-J.) and TEMPEREAU (C.-E.). — *Agglutinin response to intradermal tests for sensitizing to the Brucella*. Journal of Immunology, 1950, 65/3, 331-335.
- CARRERE (L.) et QUATREFAGES (H.). — *La séro-diagnostic de Wright*. Presse Médicale 1950, 58/29, 518.
- CARRERE (L.). — *Etude sur la mélinite*. Ann. Institut Pasteur, Paris, 1951, 80/1, 101-103.
- EISELE (C.-W.), Mac CULLOUGH, BEAL (G.-A.). — *Relations antigéniques entre v. cholérique et Brucella*. Journ. Inf. Dis. 1948, 83, 55.
- FRANCIS (Ed.) et EVANS (Al.). — *Agglutination, cross-agglutination and agglutinin absorption in tularemie*. Public Health Report, 1926, 41, 1.273, 1.295.
- GALLUT (J.). — *Agglutination des brucella par les sérums anticholériques*. Ann. Institut Pasteur, Paris, 1949, 76, 112.
- GIRARD (G.). — *Agglutinations croisées tularémie-brucella*. Ann. de l'Institut Pasteur, Paris, 1950, 79, 359.
- HARRIS (H.-J.). — « *Brucellosis* », Paul B., Moebier Suc., éd., New-York, 1950, 2^{me} éd.
- JANBON (M.), BERTRAND (L.) et QUATREFAGES (H.). — *L'adénoculture : moyen rapide et fidèle de diagnostic bactériologique de la brucellose aiguë*. Presse Médicale, 1950, 77/28.
- LISBONNE (M.). — *A propos du séro-diagnostic de la mélitococcie*. C.R. Soc. Sciences Médicales, 26 juillet 1929.
- LISBONNE (M.). — *Diagnostic de la mélitococcie par les méthodes de laboratoire*. Progrès Médical, 1936, 49.
- LISBONNE (M.) et MONNIER (P.). — *Quelques propriétés de l'antigène complet (Boivin) de Brucella Melitensis*. C.R. Soc. Biol., 1936, 123.

NELIS (P.). — *Premiers cas de tularémie humaine en Belgique.*
Ann. Institut Pasteur, 1950, 79/5, 749.

RANQUE (A.) et SENEZ (Ch.). — *Considérations pratiques sur le diagnostic biologique de la mélitococcie.* Presse Médicale, octobre 1932, 87.

RENOUX (G.) et SIMONNET (G.). — *Le séro-diagnostic des brucelloses par la recherche de l'indice bactériotropique.* Semaine des Hôpitaux, 1950, 8.

RENOUX (G.). — *Anticorps bloquants dans le sérum de sujets brucelliques.* Ann. Institut Pasteur, Paris, 1950, 78, 798.
— *Leur rôle dans le phénomène d'agglutination paradoxale.*
Ann. Institut Pasteur, Paris, 1950, 79, 232.

RENOUX (G.) et ROUX (J.). — *Emploi d'un antigène à l'alcool pour la pratique de la réaction d'agglutination dans la brucellose.*
C.R. Soc. Biologie, 1951, 145, 267-269.

SERRE (H.) et MIROUZE (J.). — *Les explorations biologiques de la brucellose et la valeur actuelle des tests d'allergie.* Revue Médicale de France, 1948, 11-12.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

TABLE DES MATIÈRES

Introduction.	9
Le séro-diagnostic de Wright classique.....	13
Le séro-diagnostic de Wright avec un antigène à l'alcool.	17
Matériel et technique	21
Etude de la spécificité de l'antigène à l'alcool.....	25
Etude de la sensibilité de l'antigène à l'alcool.....	29
1° Comportement en présence de l'antigène à l'alcool des sérums positifs à des taux égaux ou supé- rieurs au 1/80 avec l'antigène au formol.....	33
2° Comportement en présence de l'antigène à l'alcool des sérums positifs à des taux égaux ou infé- rieurs au 1/40 avec l'antigène au formol.....	35
3° Comportement des sérums de certains malades ayant été négatifs avec l'antigène au formol mais positifs à un moment donné avec l'antigène à l'alcool	38
Conclusions.	43
Bibliographie.	45

TABLEAUX

Tableau N° 1	26
» N° 2	27
» N° 3	28
» N° 4	30
» N° 5	33(bis)
» N° 6	41

En ma qualité de censeur de tour,
j'ai lu la thèse ayant pour titre :

Etude comparative des antigènes
au formol et à l'alcool
dans la pratique du Séro-diagnostic
des Brucelloses

par Monsieur Verdaguer

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression.

Montpellier le 3 juillet 1951

Le Professeur CARRÈRE

VU :

Montpellier le 16 juillet 1951

Le Doyen,

GIRAUD.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Montpellier le 16 juillet 1951

Pour le Recteur :

GUILLON.

La Faculté de médecine de Montpellier déclare que les opinions
émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être
considérées comme propres à leur auteur, qu'elle n'entend leur
donner ni approbation ni improbation.

